

**Kristiina Airola***LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea*

# Dupilumabi

## Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku, Sanofi-Aventis Groupe

Atooppinen ihottuma on krooninen, tulehduksellinen ihotauti.

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää interleukiini-4:n ja -13:n vaikutusta ja lievittää siten taudin oireita. Se on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille potilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

**A**tooppinen ihottuma on krooninen ihotauti, jonka tyypillisiä oireita ovat ihon kuivuus, kutina ja tulehdus sekä vaihtelevat ihottuman pahenemisvaiheet. Atooppisen ihottuman taustalla katsotaan olevan perimän, ympäristön, ihon läpäisyesteen puutteellisen toiminnan ja immunologisten reaktioiden yhdessä aikaansaama tulehdusreaktio.

Atooppinen ihottuma jaetaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Tehokas paikallishoito perusvoiteilla ja tarvittaessa kortikosteroidivoidekuurit ovat hoidon kulmakiviä. Tarvittaes-

sa hoitoa tehostetaan paikallisilla kalsineuriinin estäjillä (takrolimuusi ja pimekrolimuusi), ultraviolettivalohoidoilla tai sisäisillä immunitaettia muuntavilla lääkkeillä kuten siklosporiinilla. Näillä ei kuitenkaan aina saada riittävästi vastetta hankalan taudin oireisiin.

Atooppinen ihottuma on aktiivisen lääkekehityksen kohde, ja tällä terapia-alueella onkin tilaa uusille innovaatioille. Dupilumabi on ensimmäinen biologinen lääke, joka on hyväksytty aikuisten keskivaikean tai vaikean atooppisen ekseeman

hoitoon. Se on ihon alle pistettävä monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu taudin keskeisiin tulehdusta välittäviin aineisiin interleukiini (IL)-4:ään ja IL-13:een.

Dupixent-hoidon saa aloittaa atooppisen ihottuman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltava annos on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injektiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle. Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 16 viikon hoidon jälkeen.

## Farmakologia

Dupilumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka estää IL-4- ja IL-13-sytokiinien signaalivälitystä sitoutumalla näiden reseptoreihin (IL-4R $\alpha$  tyypin I ja II reseptorit). Dupilumabi-hoidon farmakodynaaminen vaikutus ilmenee tyypin 2 immuuniteetin biomerkkiaineiden, kuten seerumin kokonais-IgE:n, pienenemisenä pitoisuuksina.

Dupilumabilla ei ole tiedossa merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

## Teho

Dupilumabin tehoa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (SOLO 1, SOLO 2 ja CHRONOS). Näihin tutkimuksiin osallistui 2 119 atooppista ihottumaa sairastavaa yli 18-vuotiasta potilasta, joiden hoitovaste paikallislääkitykseen oli ollut riittämätön. Ihottuman vaikeusaste oli IGA-mittarilla (Investigator's Global Assessment)  $\geq 3$  ja ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavalla EASI-mittarilla (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$ , ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) oli  $\geq 10$  %. Ihottuman aste oli siis keskivaikea tai vaikea.

Hoitoryhmän potilaat saivat ensimmäisenä hoitopäivänä Dupixent-valmistetta 600 mg:n aloitusannoksen ja sen jälkeen 300 mg joko kerran viikossa tai kahden viikon välein. Vertailuryhmässä annosteltiin vastaavina ajankohtina lumevalmistetta. SOLO 1- ja SOLO 2-tutkimuksissa hoitojakso kesti 16 viikkoa ja CHRONOS-tutkimuksessa 52 viikkoa. Vain jälkimmäisessä tutkimuksessa oli sallittua käyttää samanaikaisesti paikallista kortikosteroidi- tai kalsineuriininsäijävainetta.

Kaikissa tutkimuksissa yhdistetty päävastemuuttaja oli niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 (ei merkkejä tai ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta)

## Vaikutusmekanisminsa vuoksi dupilumabi saattaa heikentää immuunivastetta loismatoja vastaan.

ja joilla pistemäärä IGA-asteikolla 0–4 laski vähintään 2 pistettä sekä niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-mittarilla vähintään 75 %:n paraneminen (EASI-75) lähtötilanteesta viikolle 16 asti. Toissijaisia vastemuuttajia olivat muun muassa kutinan väheneminen NRS-asteikolla (Numerical Rating Scale), EASI-50, EASI-90 sekä muutos SCORAD-asteikolla (SCORing Atopic Dermatitis). CHRONOS-tutkimuksessa arvioitiin myös valmisteen pitkäaikaista tehoa viikolle 52 asti.

SOLO 1- ja 2-tutkimuksissa merkittävästi suurempi osa Dupixent-ryhmään satunnaistetuista potilaista saavutti yhdistetyt ensisijaiset päävastemuuttajat viikolla 16 lumeryhmään verrattuna, ja ero yhden ja kahden viikon välein toteutetun annostelun välillä oli vähäinen. Yhdistetyssä analyysissä hyväksytyllä ylläpitoannoksella (300 mg kahden viikon välein) IGA 0/1:n saavutti 37,1% potilaista (vs. 9,3% lumeryhmästä) ja EASI-75:n saavutti 47,7% potilaista (vs. 13,3% lumeryhmästä). Niin ikään CHRONOS-tutkimuksessa merkittävästi suurempi osa Dupixent-ryhmän potilaista saavutti yhdistetyn hoitovasteen viikolla 16, ja teho säilyi viikolle 52 saakka. Kaikissa tutkimuksissa toissijaiset päävastemuuttajat tukivat näitä tuloksia.

## Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät dupilumabi-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat injektiokohdan reaktiot, silmän sidekalvotulehdus, silmäluomen tulehdus ja huuliherpes. Lisäksi ohimenevää eosinofiliaa raportoitiin alle 2 %:lla potilaista. Herpeettistä ekseemaa, vyöruusua

ja vakavia infektoita todettiin hoitoryhmässä yhtä paljon tai vähemmän kuin lumeryhmässä.

Vaikutusmekanisminsa eli IL-4- ja IL-13-signaalivälityksen eston vuoksi dupilumabi saattaa heikentää immuunivastetta loismatoja vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa loistartunta suljettiin pois ennalta, ja kliinisessä käytössä mahdollinen loisinfektio on hoidettava ennen Dupixent-hoidon aloittamista.

Vasta-aineita dupilumabia kohtaan (ADA, anti-drug antibody) kehittyi muutamalle prosentille tutkimuspotilaista. Kahdella potilaalla todettiin korkea ADA-tiitteri ja mahdollisesti tähän liittyen seerumitauti tai sen kaltainen yliherkkyysreaktio.

## Pohdinta

Valtaosa atooppista ihottumaa sairastavista pärjää asianmukaisella paikallishoidolla, mutta hankalamman taudin hoito on haasteellista ja hoitovaihtoehtoja on toistaiseksi ollut käytettävissä varsin rajallisesti.

Dupixent on ensimmäinen biologinen täsmälääke keskivaikeaan ja vaikeaan atooppiseen ihottumaan. Valmisteen teho ja turvallisuus lumelääkkeeseen verrattuna vaikuttavat suotuisilta. Haittaprofiili tulee tarkentumaan markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Lisäksi hoidon optimaalinen kesto ja mahdollinen lääkkeen tautus ja uudelleen aloitus ovat käytännön toteutuksen kannalta toistaiseksi avoimia kysymyksiä. ●

## KIRJALLISUUTTA

- Atooppinen ekseema. Käypä hoito -suositus 19.09.2016. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

